Aus der Universitäts-Kinderklinik und -Poliklinik
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. Hans Helge

Quantitative Bestimmung des Alpha$_1$ Fetoproteins und des Immunglobulins G bei Einlingen und Mehrlingen in verschiedenen Gestationsaltern

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Vajaradul, Chirasri
aus Bangkok

1974

Aus der Universitäts-Kinderklinik und -Poliklinik
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. Hans Helge

Quantitative Bestimmung des Alpha$_1$ Fetoproteins und des Immunglobulins G bei Einlingen und Mehrlingen in verschiedenen Gestationsaltern

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Vajaradul, Chirasri
aus Bangkok

Referent: Professor Dr. med. Burghard Stück

Korreferent: Professor Dr. med. Tibor Diamantstein

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 5.3.1974

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Alpha$_1$-Fetoprotein	1
Immunglobulin G	5
Problemstellung	6
Material	7
Methode	8
Ergebnisse	10
Abbildungen	22
Diskussion	34
Zusammenfassung	38
Literatur	39
Lebenslauf	48

Einleitung

Es ist wichtig, das Gestationsalter bei der Geburt zu errechnen, da Mangelgeborene und Frühgeborene unterschiedliche Prognosen haben. Bekannt ist, daß das Gestationsalter ein schlechter Parameter für die Bestimmung des Reifegrades ist. Viele versuchen daher, das Gestationsalter zu errechnen durch: Äußere Merkmale, neurologische Untersuchungen (7, 55, 73), Bestimmung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit (62) der elektroencephalographischen Muster (24), der Syntheseleistung von fetalem Haemoglobulin in den kindlichen Erythrozyten (9), der Carboanhydrasetätigkeit (48) oder des C_3-Komplement-Gehaltes (61) im Nabelschnurblut oder durch Fruchtwasseruntersuchungen (Osmolalität (8, 10) , Bilirubin (8), Kreatinin- und Harnstoff-Bestimmung (8), Talgzellenzählung (8), Verhältnis von Lezithin zu Sphingomyelin (17) und $Alpha_1$-Fetoprotein (65)).
Diese Methoden sind jedoch oft ungenau oder aber sie sind sehr kompliziert. Relativ einfach ist die Bestimmung des $Alpha_1$-Fetoproteins und des Immunglobulins G im Nabelschnurblut.
Der $Alpha_1$-Fetoproteinspiegel sinkt während der Schwangerschaft bis auf einen sehr niedrigen Wert bei der Geburt ab (16, 39, 43, 49), der Ig-G-Gehalt im Fet steigt dagegen mit zunehmendem Gestationsalter an (12, 21, 35, 51, 68, 77).

$Alpha_1$-Fetoprotein

Das erste fetospezifische Serumprotein wurde 1944 von PEDERSEN (53) beschrieben, der im Serum von Kälberfeten ein $Alpha_1$-Globulin gefunden hatte, das sich im Serum erwachsener Tiere nicht nachweisen ließ. Später wurden ähnliche Proteine auch bei anderen Tieren und

beim Menschen beobachtet. Beim Menschen wurde 1956 von BERGSTRAND und CZAR (14) das Alpha$_1$-Fetoprotein (AFP) nachgewiesen.

AFP ist ein Alpha$_1$-Globulin, in der Elektrophorese läuft es zwischen Albumin und Alpha$_1$-Globulin. Das Molekulargewicht ist gleich dem Albumin: 70000 (58). Es wird von der fetalen Leber, vom Dottersack und nur in geringen Mengen vom Magendarmkanal gebildet (27, 31).
Über die biologische Bedeutung des AFP ist bis heute noch wenig bekannt. Kürzlich veröffentlichten URIEL u. Mitarbeiter eine Arbeit, in der sie zeigen konnten, daß dieses Protein ein Träger für die Östrogene ist (72). Es könnte also den Feten gegen einen Überschuß mütterlicher Östrogene schützen.

Im Verlauf der intrauterinen Entwicklung des Menschen kann die AFP-Konzentration im Serum von der 6. bis 7. Schwangerschaftswoche an nachgewiesen werden. Die höchsten Werte sind in der 10. - 13. Schwangerschaftswoche zu finden, danach vermindert sich der Gehalt kontinuierlich um 1/4 und in der 2. bis 4. Woche vor der Geburt sinkt der Wert dann plötzlich stärker ab. Dieses plötzliche Absinken wird wahrscheinlich durch das Verschwinden von undifferenzierten Zellen verursacht, die ausschließliche Alpha$_1$-Globuline produzieren, oder die Produktion des AFP wird durch das Auftreten differenzierter Zellen unterdrückt (29, 76). Bei der Geburt lassen sich nur noch Spuren des AFP nachweisen. In den ersten Lebenstagen ist das Verhalten des AFP sehr unterschiedlich, so kommt es bei einigen Kindern zum weiteren Abfall, bei anderen bleiben die Titer konstant, einige zeigen sogar einen Anstieg. In der Regel liegt die Halbwertszeit unge-

fähr bei 3,5 bis 5 Tagen (29, 39).
Die Konzentration von AFP bei gesunden Erwachsenen ist so niedrig, daß sie nicht mit normalen immunologischen Methoden nachweisbar ist (29).
ABELEV (1) war der erste, der AFP bei der Untersuchung von Seren bei Mäusen, die Träger eines Transplantats eines chemisch induzierten Hepatoms waren, nachweisen konnte. TATARINOV (69) fand 1964 auch bei Menschen mit einem Hepatom hohe AFP-Werte im Serum. Inzwischen haben weltweite Untersuchungen gezeigt, daß der immunologische Nachweis von erhöhten AFP-Titern bei Erwachsenen mit einem Hepatom in 40-50% der Fälle möglich ist (5, 34, 40, 54, 71). Außerdem konnte gezeigt werden, daß bei gewissen malignen Teratomen das AFP wieder im Serum auftritt (3, 34, 71). ENGELHARDT (25) wies das AFP in den äußeren Zellschichten von Teratomen nach, deren Struktur dem Dottersack gleich war. Bei 25% der Patienten mit einem malignen Teratom kann immunologisch AFP in vermehrter Menge nachgewiesen werden (34, 71). MASOPUST (46) und MAWAS (47) fanden sehr hohe AFP-Werte bei Kindern mit einem Hepatom (in 90%) und bei malignen, im Wachstum begriffenen Teratomen (in 75%). Erhöhte AFP-Spiegel im Serum werden auch bei Karzinomen des Magen-Darmkanals gefunden (6, 42, 67). Hier wird AFP vom Magendarmkanal synthetisiert (31).

Die biochemischen Eigenschaften des AFP im Serum von Patienten mit einem Hepatom unterscheiden sich nicht von denen des AFP im fetalen Serum (59).

Kürzlich wurde über den Nachweis von AFP im Serum von Patienten mit einer Virushepatitis, vor allem in der Regenerationsphase (3, 37, 38, 46, 66), angeborenen Gallengangsverschlüssen (38) und einer Ataxie-Teleangiektasie (70), berichtet. Das Wiederauftreten des

AFP im Verlauf pathologischer Zustände wird als Folge der Derepression eines fetalen Gens verstanden, das im Kindes- und Erwachsenenalter normalerweise unterdrückt wird (2, 71).

Bei der Ataxie-Teleangiektasie liegt der Fehler in der mangelhaften Differenzierung des Gewebes (70). Metabolische Störungen können nach der Geburt zur Persistenz des AFP oder zum Wiederauftreten führen. So sind kongenitale Tyrosinosen und gewisse Formen infantiler Zirrhosen mit der Anwesenheit von AFP im Serum vergesellschaftet (23).

Durch radioimmunologische Bestimmungen, deren Empfindlichkeitsgrenzen bei 0 - 25 ng/ml liegen, konnten SEPPÄLÄ und Mitarb. (63) in den Seren gravider Frauen, RUOSLAHTI (60) und CHAYVIALLE und Mitarb. (20) in den Seren gesunder Individuen AFP nachweisen. Dieses würde bedeuten, daß die Repression der AFP-Synthese nach der Geburt nicht vollständig ist. Außerdem zeigten SEPPÄLÄ und Mitarb. (64), daß im Serum von Müttern mit abortus imminens, oder bei Gefährdung des Fetus das AFP ansteigt. Die Ursache hierfür ist noch ungeklärt, vielleicht ist die Funktion der fetalen Leber gestört.

Die radioimmunologische Bestimmung des AFP im Fruchtwasser gibt außerdem Hinweise auf das Gestationsalter: Werte über 185 ng/ml findet man vor der 37. Schwangerschaftswoche, Werte unter 185 ng/ml nach der 37. Schwangerschaftswoche (65).

Außerdem stellten BROCK und Mitarb. 1972 (18) und LORBER und Mitarb. 1973 (44) bei ihren Untersuchungen fest, daß die Werte von AFP im Fruchtwasser bei

Mütter, deren Kinder eine Anencephalie oder eine Spina bifida aufweisen, höher sind.

Immunglobulin G

Immunglobuline der Klasse IgG werden bereits von lymphoidem Gewebe und von der Milz in der 12. Schwangerschaftswoche synthetisiert. Ab der 17. bis 20. Schwangerschaftswoche werden sie regelmäßig weiter von der Milz und von den Plasmazellen synthetisiert (30, 75). Antikörperbestimmungen bei Feten lassen annehmen, daß der menschliche Fet ab der 20. Schwangerschaftswoche ein kompetentes Immunsystem entwickelt hat. Daraus folgt, daß bei einem Kind, das nach der 20. Schwangerschaftswoche geboren wird, Immunglobuline gefunden werden können. Voraussetzung ist, daß deren Produktion durch Antigene stimuliert wird. Hierbei handelt es sich vorwiegend um Immunglobuline der Klasse IgM. Normalerweise synthetisiert der Fet sehr geringe Mengen oder gar keine Immunglobuline. Dagegen werden aber immer Immunglobuline der Klasse IgG im Nabelschnurblut nachgewiesen, da diese die Plazenta passieren (13, 19, 22, 26, 32). Kinder, die nach der 36. bis 37. Schwangerschaftswoche geboren werden, haben in der Regel den gleichen IgG-Gehalt wie die Mutter oder sogar einen höheren (13, 21). Dagegen ist die Plazenta für die Makroglobuline IgM und IgA relativ undurchlässig, so daß nur geringe Mengen dieser Makroglobuline im Nabelschnurblut gefunden werden (13, 32).
1952 zeigten NORTON u. Mitarb. (50), daß Frühgeborene im Elektrophoresediagramm einen niedrigeren Gammaglobulinanteil als Neugeborene haben. 1957 konnten dann BERGSTRAND und CZAR (15) zeigen, daß die Gammaglobuline im fetalen Serum mit zunehmendem Gestationsalter

ansteigen. HOBBS und DAVIS (35) wiesen dann die Korrelation zwischen dem Logarithmus der IgG-Werte im Nabelschnurblut und dem Gestationsalter nach. In der Zwischenzeit haben viele Untersucher gezeigt, daß der IgG-Gehalt im fetalen Blut vom Gestationsalter abhängig ist (12, 21, 35, 51, 56, 68, 77). YEUNG (77), HOBBS (35) und PAPADOTOS (51) fanden, daß die Werte von Mangelgeborenen niedriger sind als die Werte entsprechend alter reifgeborener Kinder. Die Ursache liegt nach ihrer Meinung in der Insuffizienz der Plazenta, denn es ist bekannt, daß die Plazenta von Mangelgeborenen hypoplastisch ist und oft zahlreiche Infarkte aufweist. YEUNG nimmt an, daß die Immunglobuline der IgG-Klasse ähnlich wie das Glykogen bei schwerer Plazentainsuffizienz noch mehr verringert sind als andere Körpersubstanzen.
Dagegen konnten BERG (12) und STÜCK und BUSCH (68) keine Unterschiede zwischen Mangelgeborenen und Reifgeborenen aufzeigen, auch wenn die Mangelgeborenen stärkere Plazentahypoplasien aufwiesen.

Problemstellung

Bisher sind eine Reihe von Arbeiten erschienen, die dafür sprechen, daß eine gute Korrelation zwischen AFP-Gehalt im Serum und Gestationsalter besteht (16, 39, 43, 49), aber es sind bisher nur wenige Angaben veröffentlicht worden, ob auch Mangelgeborene diese Korrelation aufweisen. Gleiche Beziehungen bestehen zwischen IgG-Gehalt und Gestationsalter (11, 12, 15, 21, 35, 51, 56, 68, 77), jedoch werden hier unterschiedliche Aussagen über den Einfluß einer Mangelentwicklung gemacht (12, 35, 51, 68, 77) (siehe Einleitung). Zwillingspaare zeigen trotz gleichem Gestationsalter oft eine sehr unterschiedliche Entwicklung auf. Wir haben deshalb bei solchen Kindern

sowie bei Neugeborenen, Frühgeborenen und Mangelgeborenen quantitative Bestimmungen des AFP- und des IgG-Gehalts vorgenommen.
Bei unseren Untersuchungen vergleichen wir einmal die Werte von AFP und IgG von Einlingen und Mehrlingen sowie die Mehrlingspaare und versuchten außerdem festzustellen, welches der spezifischen Proteine (AFP, IgG) sich am besten für die Reifegradbestimmung eignet.
Schließlich bestimmten wir das AFP in Seren von Müttern mit einem abortus imminens bzw. mit einem intrauterin abgestorbenen Fet. Dabei zeigte sich, daß die Methode der radiären Immundoppeldiffusion nicht empfindlich genug ist, um die von anderen Autoren (64) nachgewiesene geringe Erhöhung des AFP zu demonstrieren.

Material

Alpha$_1$-Fetoprotein wurde im Nabelschnurblut von 180 Kindern, die in der Zeit vom Oktober 1972 - Oktober 1973 in der Universitäts-Frauenklinik geboren worden waren, bestimmt. Außerdem wurden bei 98 Kindern aus Mehrlingsschwangerschaften und bei 108 Einzelkindern, die am ersten Lebenstag in der Universitäts-Kinder-Klinik aufgenommen worden waren, Blutproben aus der Ferse entnommen, und das AFP sowie der IgG-Gehalt (90 Kinder aus Mehrlingsschwangerschaften und 70 Einzelkinder) bestimmt. Alle Kinder waren in der 27. bis 42. Schwangerschaftswoche geboren worden.
Das Gestationsalter wurde nach der letzten Regel der

Mutter und mit Hilfe eines in der Universitäts-Kinderklinik erarbeiteten Schemas zur Reifebestimmung errechnet: Dieses Schema basiert auf Untersuchungen von USHER und Mitarb. (73) sowie ROBINSON (55) und AMIEL-TISON (7). Dabei werden unter anderem das Furchenstadium der Fußsohlen, das Auftreten bestimmter Reflexe, die Körperhaltung in Rückenlage, sowie die Dicke des Brustdrüsengewebes beachtet. Die Körpermaße der Neugeborenen sowie ihre Relationen zueinander wurden mit den von USHER und MC LEAN erarbeiteten intrauterinen Wachstumskurven verglichen (74). Die von USHER und MC LEAN angegebenen Werte stammen von Neugeborenen, die zumindest in der gleichen Höhenlage wie die unseres Einzugsgebietes geboren wurden. Als Mangelgeborene haben wir die Kinder bezeichnet, deren Körpergewicht und Körperlänge unterhalb des Normalbereiches ($M \pm 2s$) lagen, das entspricht der 3 Percentile.

Als Frühgeborene wurden die Kinder definiert, deren Gestationsalter weniger als 38 Wochen betrug.
Ausgeschlossen von den Untersuchungen wurden totgeborene Kinder sowie Kinder, die Mißbildungen, Embryopathien oder Chromosomen-Aberrationen sowie Hinweise auf eine intrauterine Infektion (Sepsis, Toxoplasmose, Cytomegalie, positiver Wassermann, Hepatosplenomegalie, Röteln-Anamnese) zeigten.
Außerdem bestimmten wir den AFP-Gehalt im Serum von 40 Müttern, deren Feten zwischen dem 2. und 8. Schwangerschaftsmonat intrauterin abgestorben waren.

Methode

Alle Proben wurden innerhalb 24 Stunden zentrifugiert und die Seren bei $-20^{\circ}C$ eingefroren. Das AFP bestimmten wir nach der Methode der radiären Immunodiffusion (45).

Wir benutzen dazu M-Partigen ®-alpha$_1$-Fetoprotein-Platten der Behring-Werke AG. Marburg-Lahn. In die Auftragsstellen wurde mit einer Mikrolitерspritze je 0,005 ml der zu untersuchenden Proben gebracht. Ein AFP-Standardpräparat mit der Konzentration von 22 mg/100 ml wurde unverdünnt, 1 : 2, 1 : 4 und 1 : 8 verdünnt aufgetragen und diente zur Aufstellung der Bezugskurve. Die Ausmessung der Durchmesser des Präcipitatringes erfolgte mit einer Meßlupe nach 48 Stunden auf 0,1 mm genau. Die quadrierten Ringdurchmesser, der mit dem Standardpräparat und seinen Verdünnungen erhaltenen Präcipitate, ergaben wenn sie auf linearem Millimeterpapier als Funktion der AFP-Konzentration aufgetragen werden, eine Gerade, auf der die Konzentrationen der untersuchten Proben unmittelbar abgelesen werden können. Wenn der AFP-Gehalt eines Serums die Konzentration eines Standardpräparates überstieg, wurde das Serum soweit in physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, daß die Endkonzentration zwischen 15 und 20 mg/100 ml lag. Der erhaltene Wert wurde dann mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert.

Den IgG-Gehalt bestimmten wir ebenfalls nach der Methode der radiären Immunodiffusion mit Hilfe von Tri-Partigen ®-Immundiffusionsplatten der Behring-Werke AG., Marburg-Lahn. Mit Hilfe einer Mikrolitерspritze wurden drei Auftragsstellen mit je 0,005 ml verschiedener Standardsera, die übrigen mit je 0,005 ml Blutserum gefüllt. Die Standardseren wurden in der Regel unverdünnt angesetzt. Die zu untersuchenden Seren mußten im Verhältnis 1 : 10 verdünnt werden. Die Proben der Frühgeborenen wurden entsprechend weniger verdünnt.

Die Durchmesser der Präcipitationsringe wurden mit einer Meßlupe nach frühestens 50 Stunden abgelesen. Die Werte konnten wie bei der AFP-Bestimmung über

die Bezugskurve ermittelt werden.
Die Seren, die keine radiäre Präzipitation ergaben oder Extremwerte wurden grundsätzlich kontrolliert. Auch haben wir die Seren von Zwillings- bzw. Drillingspaaren grundsätzlich auf einer Platte angesetzt.

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem WANG-Computer, Modell 500 nach den dort angegebenen Programmen durchgeführt.

Ergebnisse

Bei 180 Neugeborenen bzw. Frühgeborenen wurde das AFP im Nabelschnurblut, bei 98 Kindern aus Zwillings- oder Drillingsschwangerschaften sowie bei 108 Kindern aus normalen Schwangerschaften am ersten Lebenstag im Kapillarblut bestimmt.
Da der AFP-Gehalt im Nabelschnurblut und im Kapillarblut keine signifikanten Unterschiede ergab (Tab. 1), faßten wir bei unseren weiteren Untersuchungen diese beiden Gruppen zusammen. (Die bei den in der 41. und 42. Schwangerschaftswoche geborenen Kindern mit Mangelentwicklung beobachtete Differenz ist wegen der kleinen Zahl der untersuchten Kinder nicht berücksichtigt worden).

Tab. 1: Statistische Vergleiche der Mittelwerte und Standardabweichungen des AFP im Nabelschnurblut und Kapillarblut (1. Lebenstag) bei Einlingen:
(m = Mittelwert, S = Standardabweichung, n = Zahl)

Gestationsalter (in Wochen)	AFP im Nabelblut (mg/100 ml)			AFP im Kapillarblut (mg/100 ml)			p
	m	s	n	m	s	n	
35 - 36	31.24	5.10	9	28.56	4.15	14	>0.1
37 - 38	25.00	3.50	23	24.33	5.42	13	>0.1
39 - 40 (normal)	11.00	6.09	91	9.62	7.68	12	>0.1
39 - 40 (mangel)	8.54	6.73	5	4.93	4.66	13	>0.1
41 - 42 (normal)	8.62	5.47	42	6.00	4.50	6	>0.1
41 - 42 (mangel)	12.20	2.26	2	4.90	3.81	5	<0.05
42 +	7.90	3.70	8	-	-	-	-

In der Abbildung 1 sind die AFP-Werte aller Einlinge, in der Abbildung 2 aller Mehrlinge in den verschiedenen Gestationsaltern aufgezeigt. In der Abbildung 3 wurden die AFP-Werte aller untersuchten Kinder in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht aufgetragen. Dabei zeigt sich, daß der AFP-Gehalt stärker mit dem Gestationsalter als mit dem Geburtsgewicht korreliert. Die Korrelation zwischen AFP und Gestationsalter beträgt bei Einlingen $r = - 0.85$, bei Mehrlingen $r = - 0.79$ und diejenige zwischen AFP und Geburtsgewicht $r = - 0.44$ bzw. $r = - 0.48$. Die Regressionsgraden gelten bis zur 38. Schwangerschaftswoche, dann kommt es zu einem plötzlichen Abfall. Eine Überführung der Werte in Logarithmen bringt eine bessere Korrelation (Einling $r = - 0.96$, Zwilling $r = - 0.88$). Der Mittelwert und die Standardabweichung des AFP-Gehaltes von Einlingen in den verschiedenen Gestationsaltern ist in Tabelle 2 angegeben.

Der Mittelwert des AFP-Gehaltes im Serum der normal entwickelten Kinder mit einem Gestationsalter von 27 bis 30 Schwangerschaftswochen beträgt 53.66 mg/100 ml und geht dann zurück bis auf 7.9 mg/100 ml bei Kindern mit einem Gestationsalter von mehr als 42 Wochen. Während die Differenz der Mittelwerte zwischen der 35. und 36. Schwangerschaftswoche, der 37. bis 38. Schwangerschaftswoche und der 39. bis 40. Schwangerschaftswoche statistisch signifikant ist, ließ sich diese zwischen der 39. - 40. Schwangerschaftswoche, der 41. - 42. Schwangerschaftswoche und der 43. Schwangerschaftswoche und mehr nicht mehr nachweisen.

Tab. 2 Mittelwerte und Standardabweichungen von AFP bei Einlingen. Statistischer Vergleich in verschiedenen Gestationsaltern:

Gestationsalter	Normalgeborene AFP(mg/100 ml)	n	p	Mangelgeborene AFP(mg/100 ml)	n	p
<30	53.66 ± 15.64	9	>0.1	-		
31 - 32	48.36 ± 18.12	5	>0.1	-		
33 - 34	38.01 ± 12.08	17	>0.1	-		
35 - 36	30.65 ± 7.24	23	<0.001	28.56 ± 4.15	5	<0.05
37 - 38	24.75 ± 4.31	35	<0.001	24.23 ± 4.38	11	<0.001
39 - 40	10.92 ± 6.30	103	>0.1	5.93 ± 5.36	18	>0.1
41 - 42	8.44 ± 5.34	47	>0.1	7.04 ± 4.79	7	
>42	7.9 ± 3.7	8				

Der höchste Wert wurde bei einem Frühgeborenen gemessen in der 27. Schwangerschaftswoche mit 80.5 mg/100 ml und der niedrigste Wert bei einem Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 40 Wochen mit 1.1 mg/100 ml. In der Regel werden Werte über 20 mg/100 ml bei Kindern gefunden, die vor der 38. Schwangerschaftswoche geboren wurden (82 von 93 Kinder) und Werte unter 20 mg/100 ml bei Neugeborenen, d.h. bei Kindern, die nach der 38. Schwangerschaftswoche geboren wurden (191 von 198 Kinder).
Außerdem wurden die Mittelwerte von Mangelgeborenen und Normalgeborenen getrennt berechnet (Tab. 3). Dabei zeigte sich, daß keine statistische Differenz besteht ($p > 0.1$), mit Ausnahme der Kinder, die in der 39. - 40. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen. Hier lag der Mittelwert bei den Mangelgeborenen deutlich tiefer.

Tab. 3 Mittelwerte und Standardabweichungen von AFP in verschiedenen Gestationsaltern von Einlingen.
Statistischer Vergleich von Normal- und Mangelgeborenen:

Gestationsalter (Wochen)	Normalgeborene AFP (mg/100 ml)	n	Mangelgeborene AFP (mg/100 ml)	n	p
<30	53.66 ± 15.64	9	-	-	-
31 - 32	48.36 ± 18.12	5	-	-	-
33 - 34	38.01 ± 12.08	17	-	-	-
35 - 36	30.65 ± 7.24	23	28.56 ± 4.15	5	>0.1
37 - 38	24.76 ± 4.31	36	24.23 ± 4.38	11	>0.1
39 - 40	10.92 ± 6.30	103	5.93 ± 5.36	18	0.01
41 - 42	8.44 ± 5.34	47	7.04 ± 4.79	7	>0.1
>42	7.9 ± 3.7	8	-		

In Tab. 4 sind die bei Einlingen und Mehrlingen errechneten Mittelwerte zusammengefaßt. Dabei ergibt sich weder bei den Normalgeborenen noch bei den Mangelgeborenen eine statistisch festzustellende Differenz. Auch innerhalb der Gruppe der Mehrlinge ergibt sich keine Differenz zwischen Normalgeborenen und Mangelgeborenen (Tab. 5).

Tab. 4 Mittelwerte und Standardabweichungen von AFP bei Einlingen und Zwillingen:

Normalgeborene

Gestationsalter (Wochen)	Einlinge AFP (mg/100 ml)	n	Zwillinge AFP (mg/100 ml)	n	p
<30	53.66 ± 15.64	9	58.35 ± 15.53	8	>0.1
31 - 32	48.36 ± 18.12	5	37.19 ± 7.74	12	>0.1
33 - 34	38.01 ± 12.08	17	39.76 ± 9.41	21	>0.1
35 - 36	30.65 ± 7.24	23	29.22 ± 7.82	18	>0.1
37 - 38	24.76 ± 4.31	36	25.06 ± 3.9	9	>0.1
39 - 40	10.92 ± 6.30	103	8.16 ± 10.24	3	>0.1
41 - 42	8.44 ± 5.34	47	-	-	-
>42	7.9 ± 3.7	8	-	-	-

Mangelgeborene

Gestationsalter (Wochen)	Einlinge AFP (mg/100 ml)	n	Zwillinge AFP (mg/100 ml)	n	p
35 - 36	28.56 ± 4.15	5	31.91 ± 8.76	7	>0.1
37 - 38	24.23 ± 4.38	11	29.51 ± 7.43	9	>0.1
39 - 40	5.93 ± 5.36	18	7.30 ± 5.56	11	>0.1
41 - 42	7.04 ± 4.79	7	6.75 ± 0.38	2	>0.1
>42	-	-	-	-	-

Tab. 5 Mittelwerte und Standardabweichungen von AFP in verschiedenen Gestationsaltern von Zwillingen. Statistischer Vergleich von Normal- und Mangelgeborenen:

Gestationsalter (Wochen)	Normalgeborene (mg/100 ml)	n	Mangelgeborene (mg/100 ml)	n	p
27 - 30	53.35 ± 15.53	8	-	-	-
31 - 32	39.19 ± 7.74	12	-	-	-
33 - 34	39.76 ± 9.41	21	-	-	-
35 - 36	29.22 ± 7.82	18	31.91 ± 8.76	7	>0.1
37 - 38	25.02 ± 3.9	9	28.51 ± 7.43	9	>0.1
39 - 40	8.16 ± 10.24	3	7.30 ± 5.56	11	>0.1
41 - 42	-	-	6.75 ± 0.38	-	-

In der Abbildung 4 wurde die Differenz der Einzelwerte bei einem Zwillingspaar in Abhängigkeit vom Gestationsalter und in der Abbildung 5 in Abhängigkeit von der Gewichtsdifferenz eingetragen. Beide Abbildungen zeigen eine Verteilung, die nicht für eine größere Differenz der AFP-Werte bei einem Zwillingspaar in Abhängigkeit vom Gestationsalter oder vom Gewicht sprechen.

Schließlich wurden in Form einer graphischen Darstellung die Werte eines Einzelpaares zusammengefaßt, in dem grundsätzlich der AFP-Wert des schwereren Zwillings auf der Ordinate und der des leichteren auf der Abzisse abgelesen wurde (Abb. 6). Der Punkteschwarm zeigte eine symmetrische Verteilung um die Diagonale. Damit wird nochmals bestätigt, daß der AFP-Gehalt im Serum unabhängig vom Geburtsgewicht ist. Gleichzeitig gibt die Darstellung einen Hinweis darauf, daß

die Werte innerhalb eines Paares keine größeren Differenzen zeigen, obwohl die Gewichtsunterschiede bei einzelnen sehr erheblich waren (siehe Abb.5).

IgG

Von den gleichen Seren, in denen AFP bestimmt wurde, wurde 90mal bei Mehrlingen und 70mal bei Einlingen IgG im Kapillarblut bestimmt.
In der Abbildung 7 wurden die Werte in Abhängigkeit vom Gestationsalter und in Abbildung 8 in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht gesetzt. Abbildung 7 zeigt, wie der IgG-Wert in der gleichen Weise zunimmt, wie das Gestationsalter zunimmt. Auch hier korreliert der IgG-Wert besser mit dem Gestationsalter ($r = 0.58$ bei Einlingen und 0.50 bei Zwillingen) als mit dem Geburtsgewicht ($r = 0.40$ bei Einlingen und 0.46 bei Zwillingen).
Bei Verwendung eines logarithmischen Maßstabes für die Konzentration des IgG-Gehaltes ergibt sich eine bessere Korrelation mit dem Gestationsalter (Einlinge $r = 0.65$, Zwillinge $r = 0.58$).
Der Mittelwert von frühgeborenen Einzelkindern, die vor der 30. Schwangerschaftswoche geboren wurden, beträgt 505.71 mg/100 ml und von reifen Einzelkindern (41. - 42. Woche) 1040 mg/100 ml (Tab. 6).
Der höchste Wert wurde bei einem Neugeborenen (40. Schwangerschaftswoche) mit 2060 mg/100 ml und der niedrigste Wert bei einem Frühgeborenen in der 28. Schwangerschaftswoche mit 220 mg/100 ml gefunden.
Die bei Mangelgeborenen erhaltenen Werte liegen innerhalb der doppelten Standardabweichung der bei

normalgeborenen Kindern. Auch statistisch ließ sich im T-Test keine signifikante Differenz nachweisen.

Tab. 6 Mittelwerte und Standardabweichungen von IgG im verschiedenen Gestationsalter bei Einlingen:

Gestationsalter (Wochen)	Normalgeborene IgG (mg/100 ml)	n	Mangelgeborene IgG (mg/100 ml)	n	p
< 30	505.71 ± 303.03	7	-	-	-
31 - 32	-	-	-	-	-
33 - 34	628.88 ± 181.48	9	-	-	-
35 - 36	786.00 ± 127.66	10	656.66 ± 143.64	4	>0.1
37 - 38	891.42 ± 273.33	8	917.14 ± 308.20	7	>0.1
39 - 40	1006.6 ± 292.27	10	1152.88 ± 472	10	>0.1
41 - 42	1040.00 ± 367.69	3	1670.00 ± 70.71	2	>0.1

In der Tabelle 7 sind die bei Zwillingen erhaltenen Ergebnisse zusammengefaßt. Sie zeigt, daß keine statistisch zu sichernde Differenz der IgG-Werte zwischen Mangelgeborenen und normalgeborenen Zwillingskindern besteht.
Die Werte, die bei normalgeborenen Zwillingen erhalten wurden, unterscheiden sich nicht von denen, die bei entsprechenden Einlingen gefunden wurden (Tab.8). Bei den Mangelgeborenen ließ sich lediglich in der 39. - 40. Schwangerschaftswoche eine Differenz statistisch sichern (Tab. 8).

Tab. 7 Mittelwerte und Standardabweichungen von IgG in verschiedenen Gestationsaltern bei Zwillingen. Statistischer Vergleich von Normal- und Mangelgeborenen:

Gestationsalter (Woche)	Normalgeborene IgG (mg/100 ml)	n	Mangelgeborene IgG (mg/100 ml)	n	p
27 - 30	476.25 ± 302.27	8	-	-	-
31 - 32	650.00 ± 208.14	10	-	-	-
33 - 34	654.76 ± 184.21	20	-	-	-
35 - 36	878.00 ± 216.46	14	631.42 ± 131.45	7	>0.1
37 - 38	924.33 ± 166.90	9	826.25 ± 191.75	8	>0.1
39 - 40	840.00 ± 192.87	3	767.77 ± 156.18	9	>0.1
41 - 42	-	-	1075.00 ± 176.77	2	-

Tab. 8 Mittelwerte und Standardabweichungen von IgG bei Zwillingen und Einlingen:

Normalgeborene

Gestations-alter (Wochen)	Einlinge IgG (mg/100 ml)	n	Zwillinge IgG (mg/100 ml)	n	p
<30	505.71 ± 303.03	7	476.25 ± 302.27	8	>0.1
31 - 32	-	-	650.00 ± 208.14	10	-
33 - 34	628.88 ± 181.48	9	654.76 ± 184.21	20	>0.1
35 - 36	786.00 ± 127.66	10	878.00 ± 216.46	14	>0.1
37 - 38	891.42 ± 273.33	8	924.33 ± 166.9	9	>0.1
39 - 40	1006.6 ± 292.27	10	840.00 ± 192.87	3	>0.1
41 - 42	1040.00 ± 367.69	3	-	-	-

Mangelgeborene

Gestations-alter (Wochen)	Einlinge IgG (mg/100 ml)	n	Zwillinge IgG (mg/100 ml)	n	p
35 - 36	655.66 ± 143.64	4	631.42 ± 131.45	7	>0.1
37 - 38	917.14 ± 308.20	7	826.25 ± 191.75	8	>0.1
39 - 40	1152.88 ± 472.06	10	767.77 ± 156.18	9	<0.05
41 - 42	1670.00 ± 70.71	2	1075.00 ± 176.77	2	>0.1

In der Abbildung 9 wurde wie beim AFP, die Differenz der IgG-Werte der einzelnen Zwillingspaare in Abhängigkeit vom Gestationsalter und in Abbildung 10 in Abhängigkeit vom Gewicht eingetragen. Beide Abbildungen deuten darauf hin, daß die Differenz der Einzelwerte unabhängig von diesen beiden Parametern ist.

Schließlich wurden in der Abbildung 11 die Werte eines Zwillingspaares wiederum so zusammengefaßt, daß der IgG-Wert des schwereren Zwillings auf der Ordinate und der des leichteren auf der Abzisse abgelesen wird. Die Punkteverteilung zeigt an, daß ein höherer IgG-Wert nicht unbedingt mit einem höheren Gewicht des Zwillings einhergeht.
Versucht man beide Parameter - IgG-Gehalt und AFP-Werte - in Form eines Quotienten IgG/AFP zusammen zu fassen, so ergibt sich dadurch keine bessere Korrelation zum Gestationsalter (Tab. 9 für Einlinge, Tab. 10 für Zwillinge).
Der Korrelationskoeffizient beträgt r = 0.45 bei Einlingen und r = 0.48 bei Zwillingen (Abbildung 12).

Tab. 9 Mittelwerte und Standardabweichungen von IgG/AFP im verschiedenen Gestationsalter bei Einlingen:

Gestationsalter (Wochen)	Normalgeborene	n	Mangelgeborene	n
< 30	10.33 ± 9.49	7	-	-
31 - 34	16.85 ± 4.92	9	-	-
35 - 36	32.61 ± 14.67	10	22.36 ± 5.36	4
37 - 38	44.81 ± 22.05	8	38.98 ± 9.26	7
39 - 40	264.14 ± 314.01	10	479.45 ± 427.47	10
41 - 42	485.69 ± 607.33	3	675.00 ± 82.66	2
> 42	-	-	-	-

Tab. 10 Mittelwerte und Standardabweichungen von IgG/AFP im verschiedenen Gestationsalter bei Zwillingen:

Gestations-alter (Wochen)	Normalgeborene		n	Mangelgeborene		n
27 - 30	9.9 ±	9.76	8	-		
31 - 32	19.17 ±	4.5	10	-		
33 - 34	17.36 ±	6.46	20	-		
35 - 36	30.92 ±	11.72	14	21.01 ±	7.49	7
37 - 38	38.03 ±	9.7	9	30.00 ±	11.19	8
39 - 40	279.52 ±	215.48	9	168.40 ±	35.43	9
41 - 42	-		-	161.36 ±	16.06	2

Abbildung 1. Die Korrelation zwischen AFP - Wert und Gestationsalter bei Einlingen.

Die Gleichung der Regressionsgeraden lautet y = 174.62 - 4.10 x, der Korrelationskoeffizient ist r =-0.85

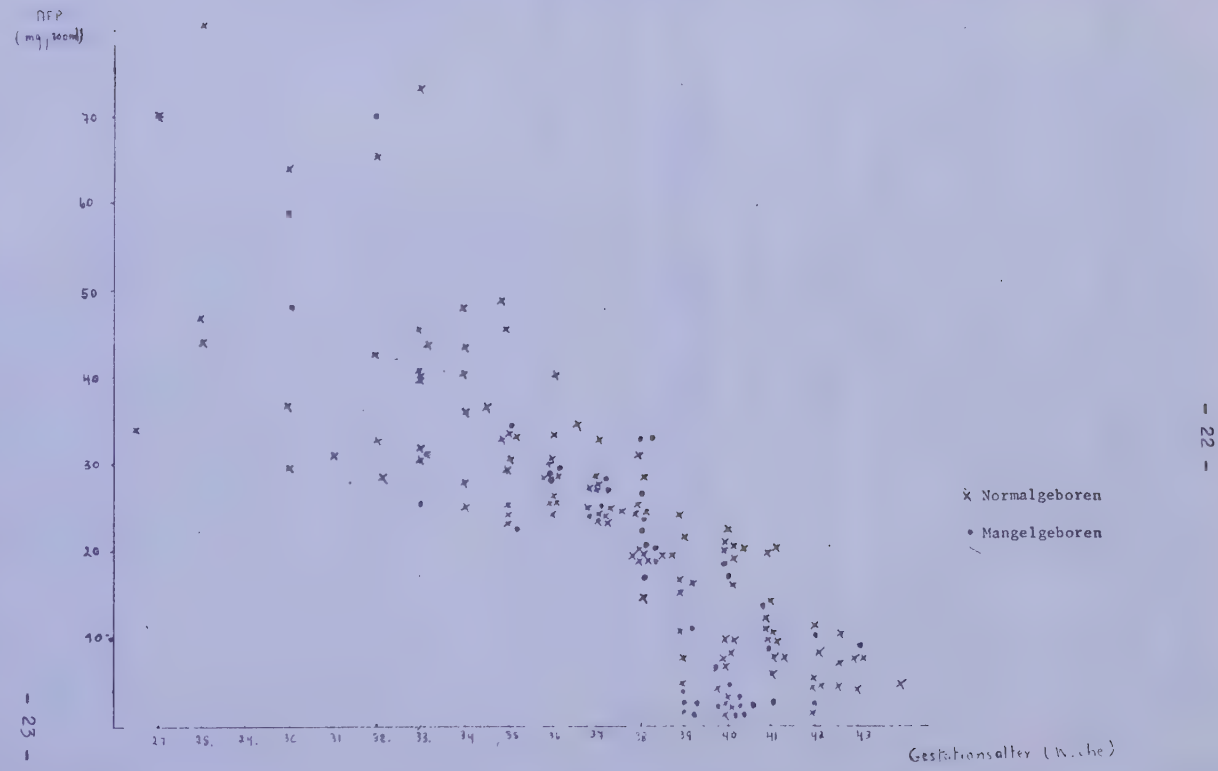


Abbildung 2. Die Korrelation zwischen AFP - Wert und Gestationsalter bei Zwillingen.

Die Gleichung der Regressionsgeraden lautet $y = 155.44 - 3.5o\,x$, der Korrelationskoeffizient ist $r = -o,77$.

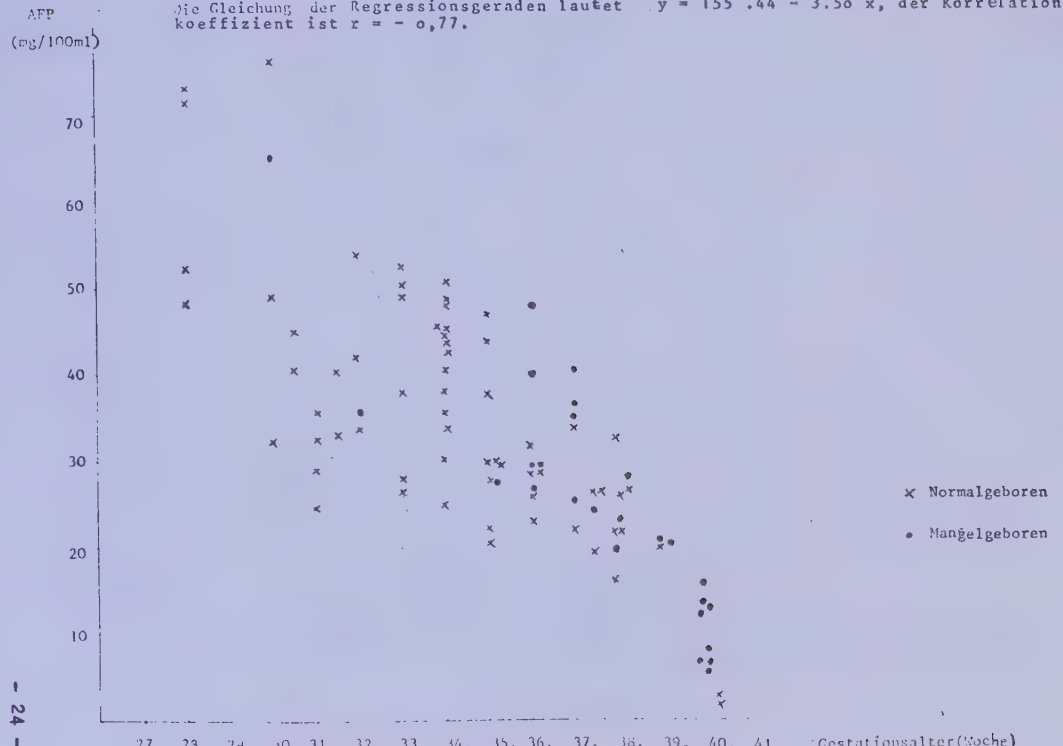


Abbildung 3. Die Korrelation zwischen AFP - Wert und Geburtsgewicht bei Zwillingen und Einlingen.

Zwillinge : y = 59.29 - 0.014x , r = - 0.48

Einlinge : y =52.21 - 0.012x , r = - 0.44

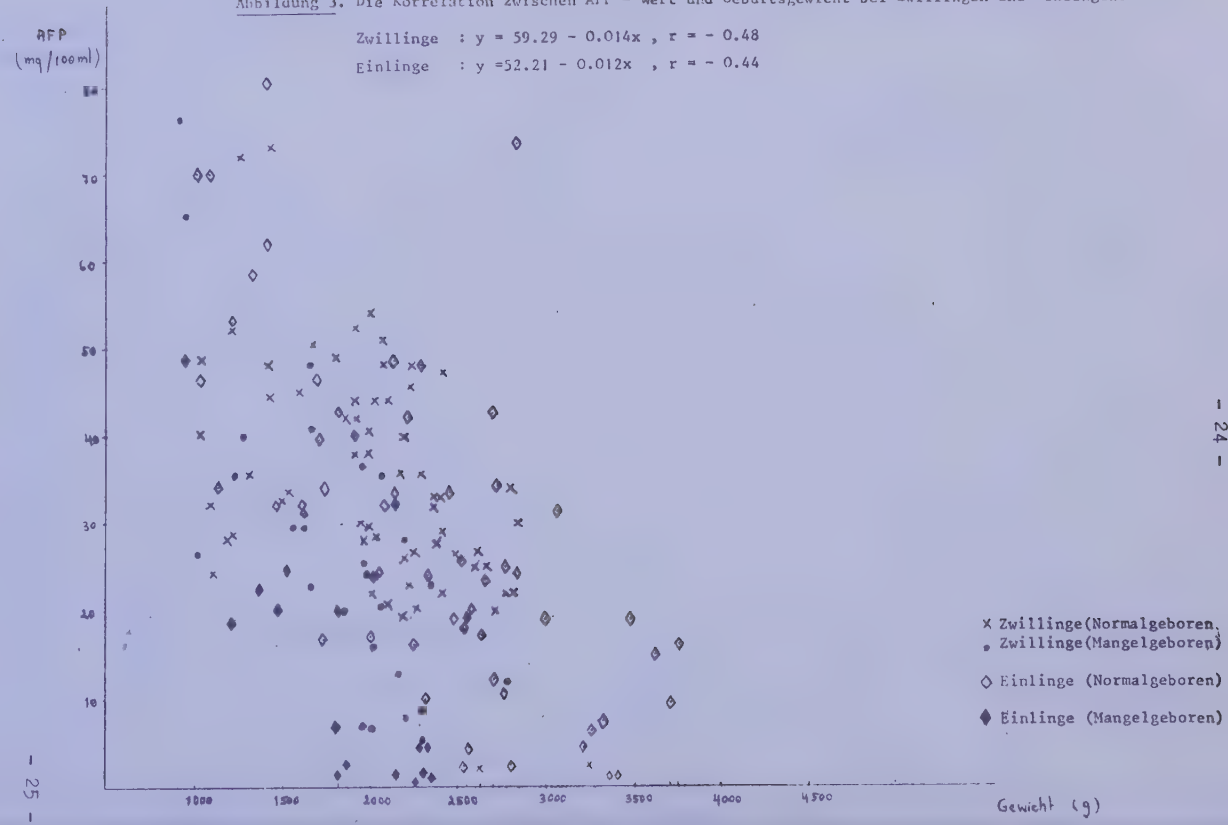


Abbildung 4. Die Differenz der AFP -Werte der einzelnen Zwillingspaare in Abhangigkeit vom Gestationsalter.

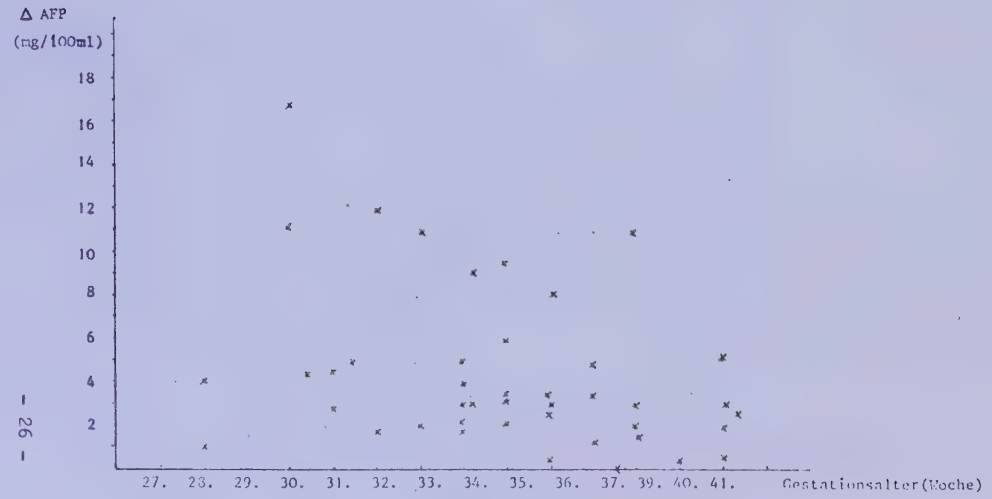


Abbildung 5. Die Differenz der AFP - Werte der Einzelnen Zwillingspaares in Abhängigkeit von der Gewichsdifferenz.

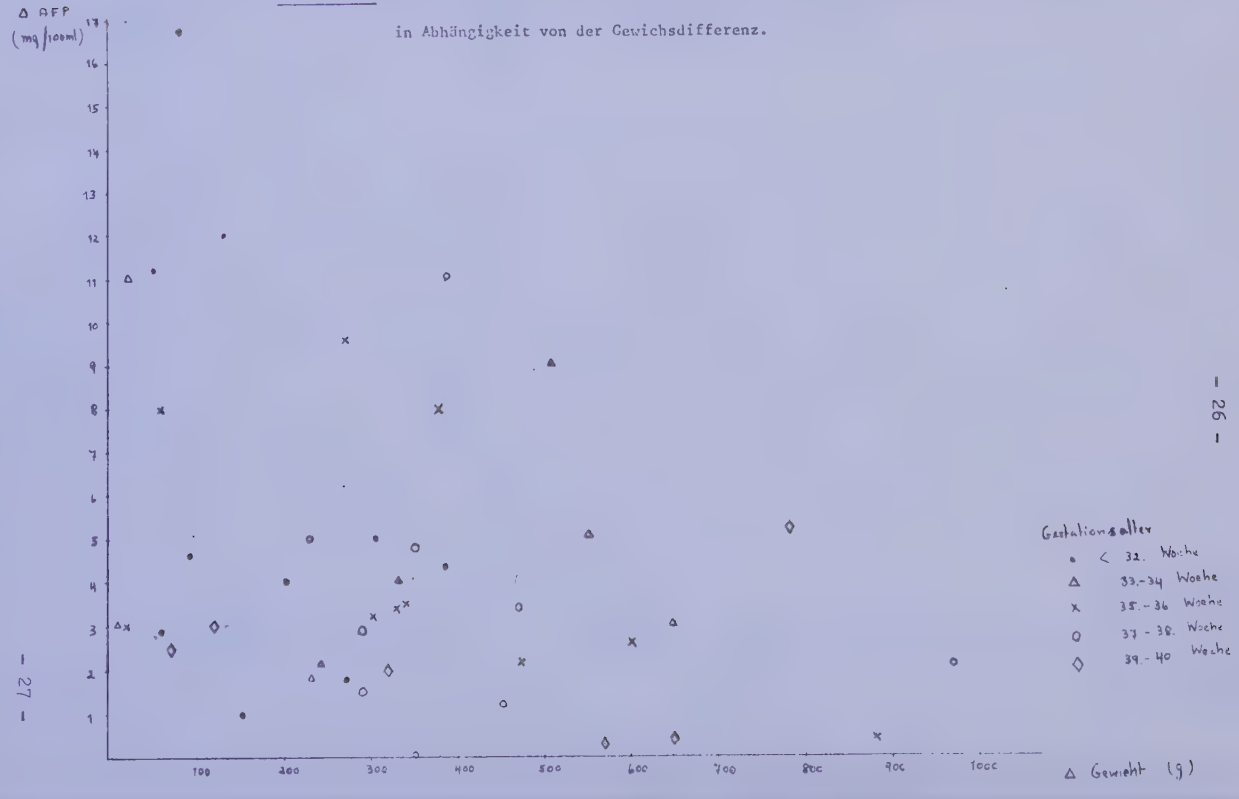
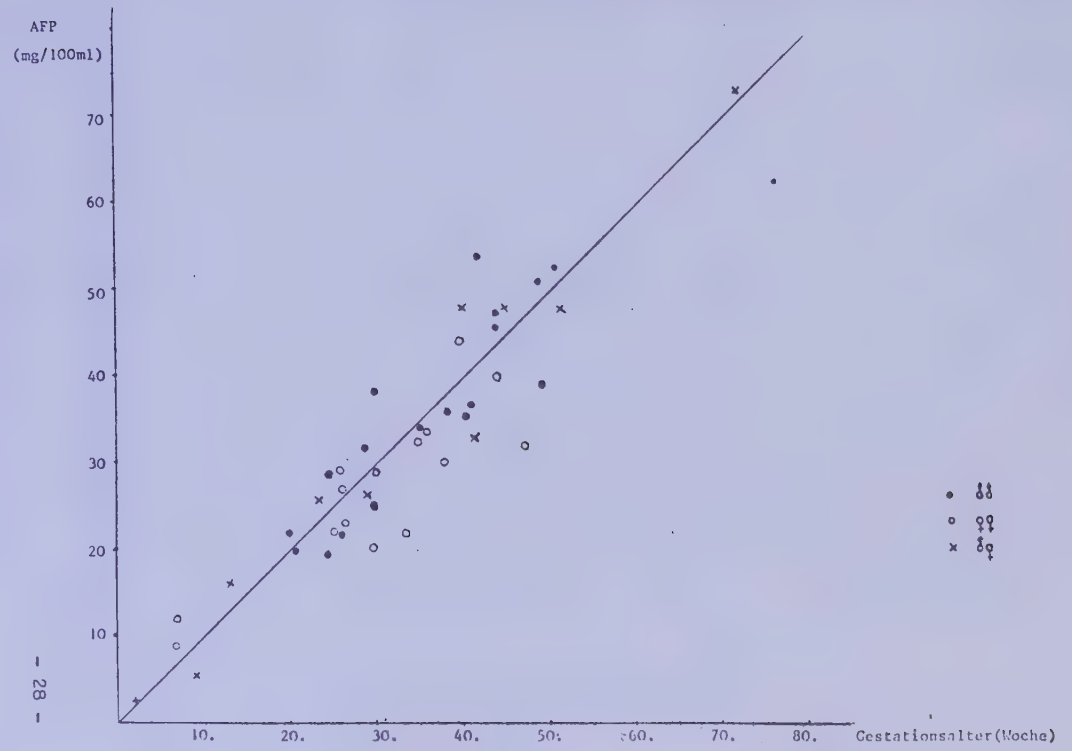


Abbildung 6. AFP - Wert bei Zwillingspaaren.
Der Wert des schwereren Zwillings ist auf der Abzisse und der des leichteren auf der Ordinate abzulesen.



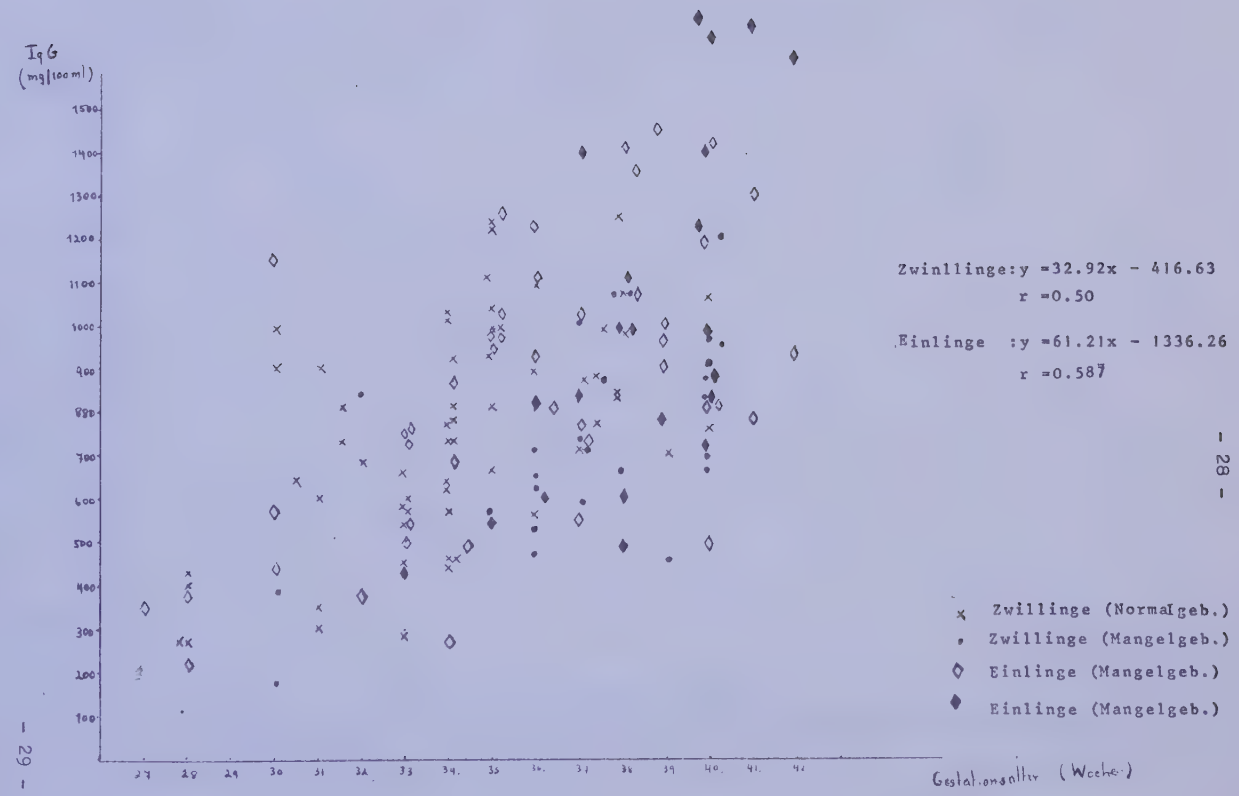


Abbildung 7. Die Korrelation zwischen Ig G - Gehalt und Gestationsalter.

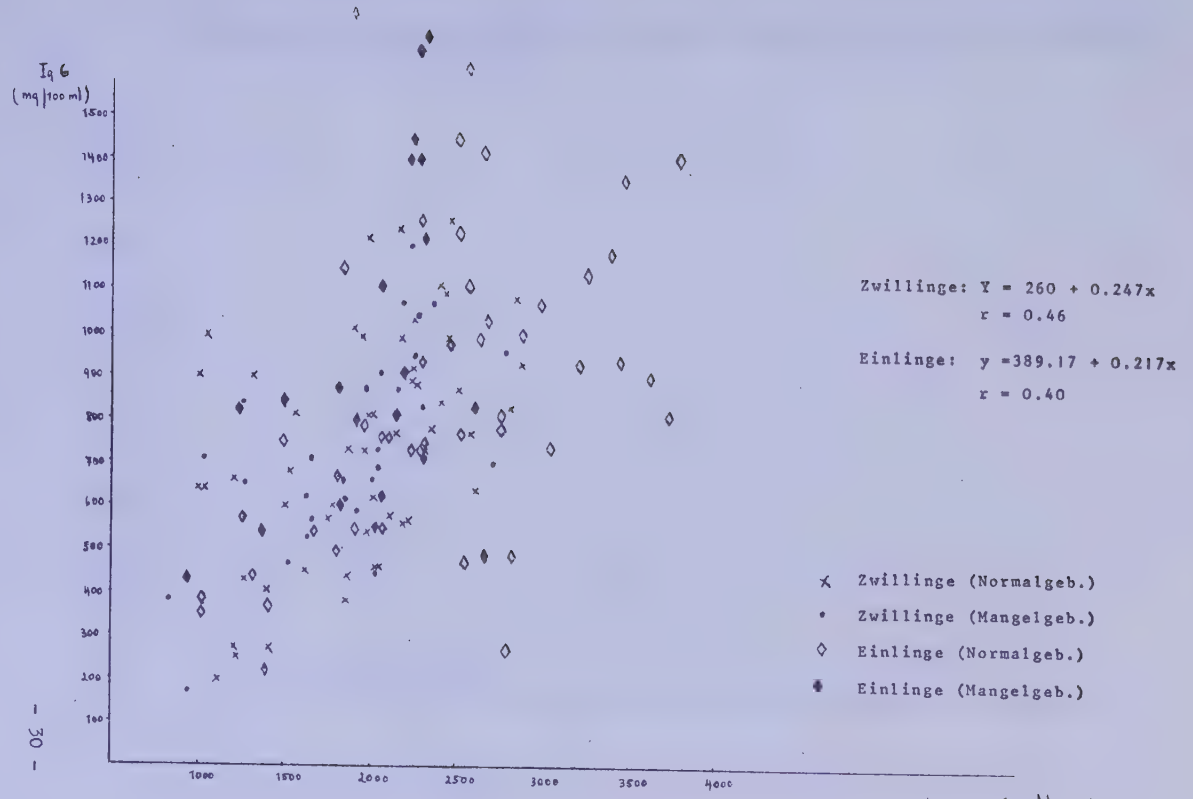


Abbildung 8. Die Korrelation zwischen IgG-Gehalt und Gewurtsgewicht

Abbildung 9. Die Differenz der IgG- Wert der einzelnen Zwillingspaare in Abhängigkeit vom Gestationsalter.

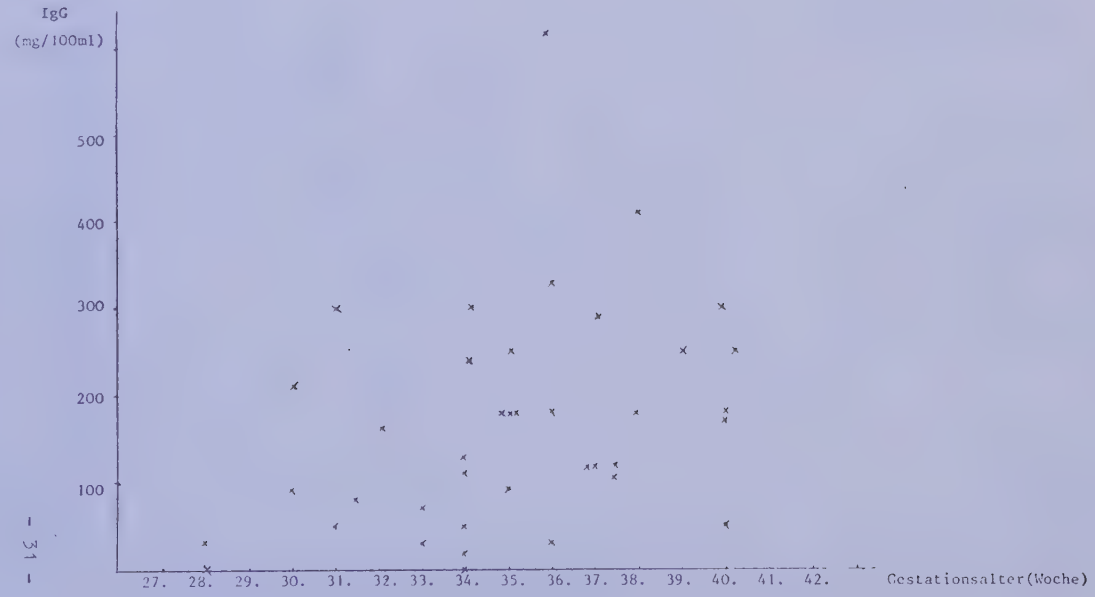


Abbildung 10. Die Differenz der IgG - Wert bei den einzelnen Zwillingspaaren in Abhängigkeit zu Gewichtsdifferenz.

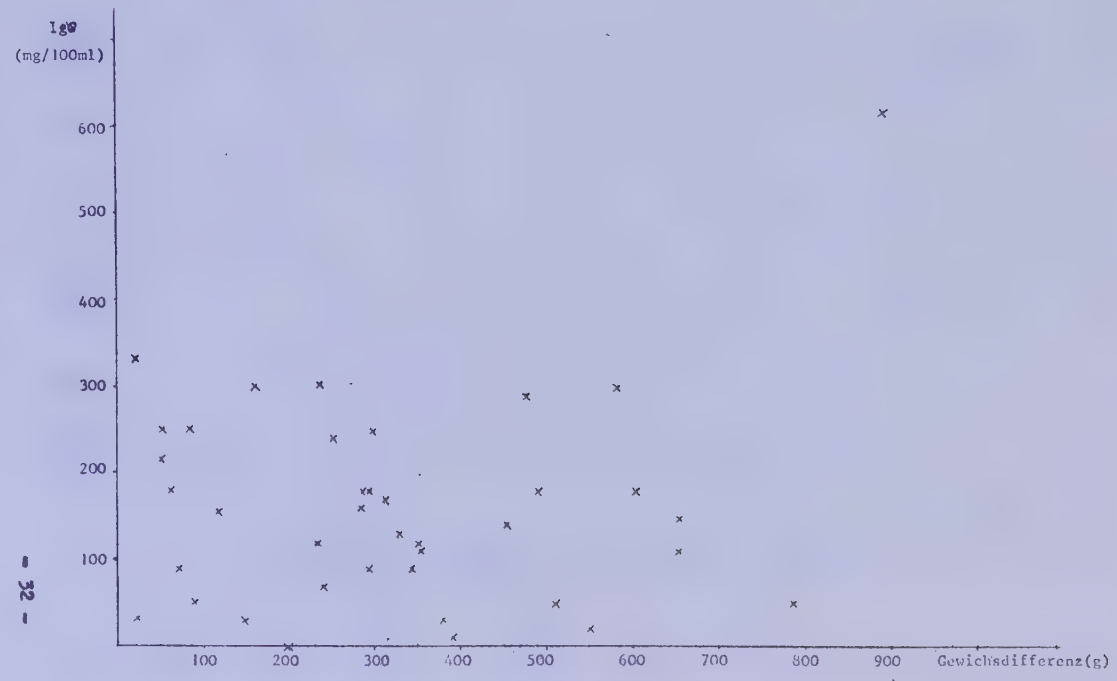


Abbildung 11. IgG-Wert bei Zwillingspaaren.

Der Wert des schwereren Zwillings ist auf der Abzissa und der des leichteren auf der Ordinate abzulesen.

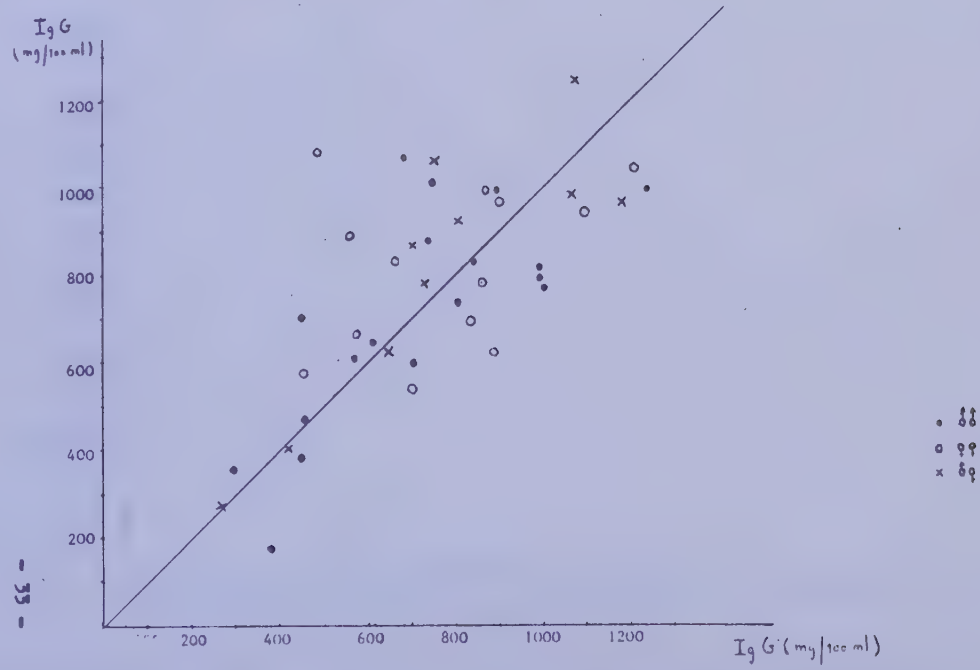
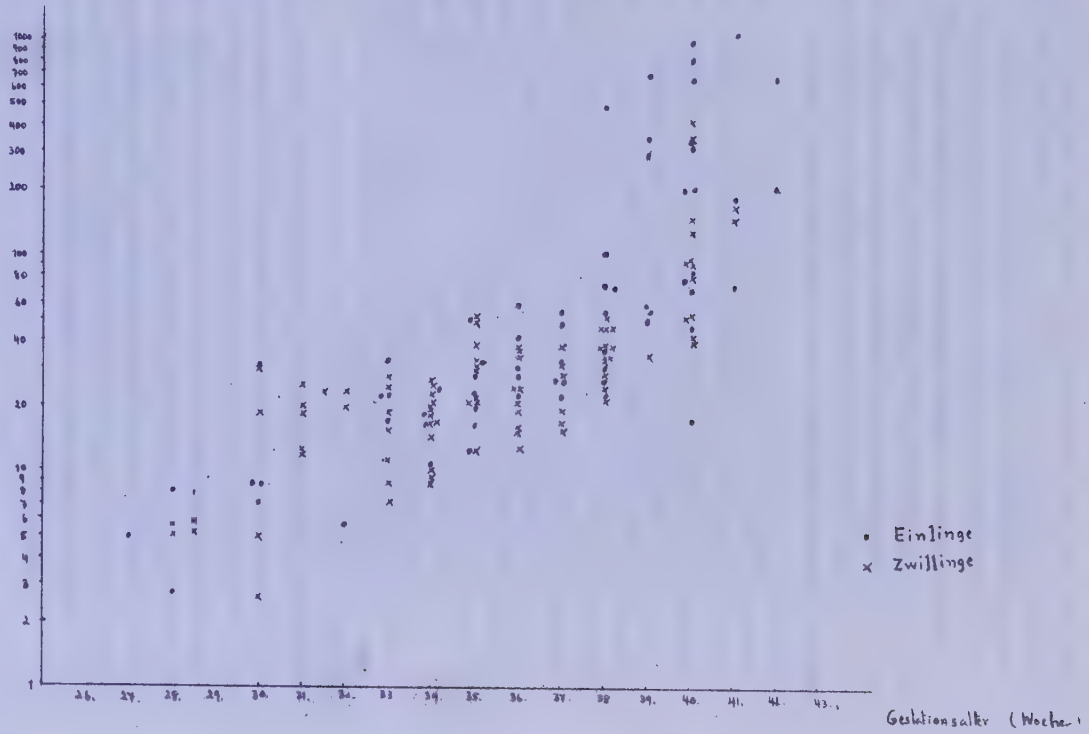


Abbildung 12. Die Korrelation zwischen IgG/AFP zum Gestationsalter. (halb logarithmisches System)
Einlinge : y = 36.45x-1184.48, r=0.458
Zwillinge: y = 9.21x-284.54 , r=0.485



Diskussion

Mit der Methode der radiären Immundiffusion auf kommerziell erhältlichen Platten (Behring-Werk) läßt sich AFP im Milligramm-Bereich nachweisen. Frühgeborene und Neugeborene weisen im Gegensatz zu älteren Kindern und Erwachsenen einen mit dieser Methode meßbaren Gehalt von AFP auf.

Unsere Untersuchungen ergaben, daß die AFP-Werte mit steigendem Gestationsalter abnahmen. Dabei korreliert der AFP-Wert besser mit dem Gestationsalter als mit dem Geburtsgewicht. Mangelgeborene zeigen ebenfalls einen ihrem Gestationsalter entsprechenden Gehalt an AFP im Serum. Desgleichen Zwillinge, auch wenn sie in ihrem Gewicht größere Differenzen aufweisen. Gleiche Ergebnisse erhielten BERGSTRAND und Mitarb. (16) und NORGAARD (49) für Neugeborene und Frühgeborene. Unsere AFP-Werte entsprechen denen von BERGSTRAND und Mitarb. (16), obwohl er das AFP in der Agarose-Elektrophorese bestimmte. Dagegen liegen die Werte bei NORGAARD (49), der eine Racketentechnik anwendete, etwas höher.

Werden die Werte von Kindern, die innerhalb von zwei Gestationswochen geboren wurden, zusammengefaßt, so ist eine statistisch gesicherte Differenz nur bei den Kindern nachzuweisen, die innerhalb der 35. bis 36., der 37. - 38. und der 39. - 40. Schwangerschaftswoche geboren wurden. Übertragene Kinder zeigten Werte, die denen der zum normalen Termin geborenen Kindern entsprachen. In der Regel läßt der AFP-Wert das Gestationsalter bis auf 3 - 4 Wochen genau bestimmen.

Auffallend ist aber der starke Abfall des AFP-Gehaltes nach der 38. Schwangerschaftswoche. So zeigten 82 von 93 Kindern, die vor der 38. Schwangerschaftswoche geboren worden waren, einen Wert von über 20 mg/100 ml und 191 Kinder von 198 Kindern, die nach der 38. Schwangerschaftswoche geboren wurden, einen Wert von unter 20 mg/100 ml.
GITLIN und Mitarb. (29) und KARLSSON und Mitarb. (39) fanden, daß nach der Geburt das AFP im kindlichen Serum schnell absinkt; die Halbwertzeit liegt nach ihren Berechnungen ungefähr bei 3.5 bis 5 Tagen. Eine Erklärung für dieses schnelle Absinken konnte bisher nicht gegeben werden. Andererseits zeigten KARLSSON und Mitarb. (39) und NORGAARD (49), daß der extrauterine Abfall des AFP große individuelle Schwankungen zeigt. So konnten auch wir keine statistisch gesicherte Differenz zwischen den Werten im Nabelschnurblut und im innerhalb der ersten 24 Lebensstunden entnommenen Kapillarblut feststellen, auch wenn die Mittelwerte für AFP im Nabelschnurblut etwas höher lagen.
Der AFP-Gehalt bei Zwillingspaaren unterscheidet sich in der Regel nur wenig, auch wenn die Kinder große Gewichtsdifferenzen aufwiesen. Das war zu erwarten, da nach den Untersuchungen bei Einzelkindern der AFP-Gehalt vom Gestationsalter abhängig ist, auch wenn die Kinder Mangelerscheinungen aufweisen. Eine Mangelentwicklung führte lediglich bei Einzelkindern in der 39. - 40. Schwangerschaftswoche zu einer statistisch nachweisbaren Verringerung der AFP-Werte. Ob es sich hierbei um eine echte Differenz handelt, ist nicht sicher zu entscheiden, da es gerade vor

der 39. Schwangerschaftswoche zu einem stärkeren Abfall der Regressionsgeraden kommt (siehe Abb. 1).

IgG

Das beim Neugeborenen nachweisbare IgG stammt fast ausschließlich aus dem mütterlichen Kreislauf (13, 19, 22, 26, 28, 32). Dabei nimmt der IgG-Gehalt im fetalen Serum konstant zu und übersteigt in der 36. bis 37. Schwangerschaftswoche sogar den mütterlichen Wert (13, 21, 26, 41).
Unsere Untersuchungen bestätigen diese Beobachtung. Der kindliche IgG-Gehalt ist wahrscheinlich abhängig von der Plazentafunktion. In welcher Art und Weise dabei die Plazentaschranke eine Rolle spielt, ist bisher nicht bekannt. Es muß sich dabei jedoch um einen aktiven Prozeß handeln (13, 19, 26, 28, 32), da die kindlichen Werte in den letzten Schwangerschaftswochen die mütterlichen Werte überschreiten.
Auffallend sind die Beobachtungen von BERG (12) und von STÜCK und Mitarb. (68), daß Mangelgeborene in der Regel einen ihrem Gestationsalter entsprechenden IgG-Gehalt aufweisen, unabhängig vom Grad einer Plazentahypoplasie.
Unsere Untersuchungen bestätigten diese Befunde. Diese Tatsache wird noch unterstützt durch die Ergebnisse bei Zwillingen.
Auch hier unterscheidet sich der IgG-Gehalt der Zwillingspaare in der Regel nur wenig, auch wenn die Kinder größere Gewichtsdifferenzen aufweisen. Im Vergleich zeigen jedoch die AFP-Werte eine bessere Korrelation mit dem Gestationsalter als die IgG-Werte. Das ist verständlich, da es sich bei den ersteren um

kindliche Proteine handelt, während letztere mütterliche Proteine sind. Diese werden beeinflußt u.a. durch hormonaleund metabolische Einflüsse (36, 57) sowie von Umweltfaktoren (21). Inwieweit die Geburtsdauer und die Wehentätigkeit den kindlichen IgG-Gehalt verändert, ist noch unklar (33, 52). Durch die AFP-Bestimmung läßt sich der Reifegrad des Neugeborenen nach der 30. Schwangerschaftswoche bis auf 4 Wochen und nach der 35. Schwangerschaftswoche bis auf 2 Wochen festlegen, da der AFP-Gehalt des Feten weder von mütterlichen Faktoren, noch von fetalen Infektionen, soweit sie nicht die kindliche Leber betreffen, beeinflußt wird.

Zusammenfassung

AFP und IgG wurden bei Einzelkindern und Mehrlingskindern in verschiedenen Gestationsaltern im Nabelschnurblut und im Serum am ersten Lebenstag bestimmt. Die Bestimmung wurde mit Hilfe der radiären Immundiffusion durchgeführt. Der AFP-Gehalt fällt im fetalen Serum mit steigendem Gestationsalter ab und erreicht in der 41. - 42. Schwangerschaftswoche Mittelwerte um 8.44 mg / 100 ml. Die höchsten Mittelwerte wurden bei Kindern gefunden, die vor der 30. Schwangerschaftswoche geboren wurden (53.66 mg/ 100 ml). Eine Mangelentwicklung bleibt in der Regel ohne Einfluß auf den Abfall des AFP. Entsprechend unterscheiden sich bei den Zwillingspaaren die Werte nur wenig, auch wenn sie größere Gewichtsdifferenzen aufweisen. Andererseits wurde statistisch auch keine signifikante Differenz zwischen Einzelkindern und Zwillingskindern beobachtet.

Der IgG-Gehalt dagegen steigt mit zunehmendem Gestationsalter im fetalen Serum an. Auch hier konnte keine Beeinflussung des IgG-Wertes durch eine Mangelentwicklung beobachtet werden, weder bei Einzelkindern noch bei Zwillingskindern. Jedoch ergab die Bestimmung des AFP eine bessere Korrelation mit dem Gestationsalter als die Bestimmung des IgG-Gehaltes.

Literatur

1. ABELEV,G.I., S.D.PEROVA, N.I.KHRAMKOVA, Z.A.POSTNIKOVA u. I.S.IRLIN : Production of embryo alpha-globulin by transplantable mouse hepatomas. Transplantation 1:174, 1963

2. ABELEV,G.I. : Production of embryonal serum alpha-globulin by hepatomas. Review of experimental and clinical data. Cancer Res. 28:1344, 1968

3. ABELEV,G.I. : Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors. Adv.Cancer Res. 14:295, 1971

4. ALLANSMITH,M., B.H. MC CLELLAN, M.BUTTERWORTH, J.R.MALONEY : The development of immunoglobulin livels in man. J.Pediat. 72:276, 1968

5. ALPERT,M.E., J.URIEL u. B.DE NECHAUD : Alpha-globulin in the diagnosis of human hepatoma. N.Engl.J.Med. 278:984, 1968

6. ALPERT,M.E., V.W.PINN, K.J.ISSELBACHER : Alpha-fetoprotein in patient with gastric carcinoma metastatic to the liver. N.Engl.J.Med. 285:1058, 1971

7. AMIEL-TISON,C. : Neurological evaluation of the maturity of newborn infants. Arch.Dis.Childh. 43:89, 1968

8. ANDREWS,B.F. : Amniotic fluid studies to determine maturity. Pediat.Clin.North Am. 17:49, 1970

9. BARD,H., E.R.MAKOWSKI, G.MESHIA and F.C.BATTAGLIA : The relative rates of synthesis of hemoglobuline A and F in immature red cells of newborn infakts. Pediatries 45:766, 1970

10. BATTAGLIA,F., H.PRYSTOWSKY, C.SMISSON, A.HELLEGERS and P.BRUNS : Fetal Blood studies. XVI On the changes in total osmotic pressure and sodium and potassium concentration of amniotic fluid during the course of human gestation. Surg.Gynecol.Obstet. 109:509,1959

11. BATTAGLIA,F.C and L.O.LUBEHENCO : A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J.Pediat. 71:159, 1967

12. BERG,T. : Immunglobulin levels in infants with low birth weights. Acta.Pediat.Scand. 57:369, 1968

13. BERG,T. and B.A.NILLSSON : The fetal development of serum levels IgG and IgM. Acta.Pediat.Scand. 58:577, 1969

14. BERGSTRAND,C.G. and B.CZAR : Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. Scand.J.Clin.Lab.Invest. 8:174 1956

15. BERGSTRAND,C.G. and B.CZAR : Paper electrophoretic study of human fetal serum protein,with demonstration of a new protein fraction. Scand.J.Clin.Lab.Invest. 9:277 1957

16. BERGSTRAND,C.G., B.W.KARLSSON, R.LINDBERG and H.EKELUND : Alpha-fetoprotein, albumin and total protein in serum from preterm and term infant and small for gestational age infants. Acta.Pediat.Scand. 61:128, 1972

17. BORER,R.C., L.GLUCK, R.K.FREEMANN and M.U.KULOVICH : Prenatal prediction of the respiratory distress syndrome. Program and Abstracts of the American Pediatric Society and the Sociaty for Pediatric Research, Atlantic City,N.J. April 28 - May 1, 1971

18. BROCK,D.J.H., R.G.SUTCLIFFE : Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. Lancet.2:197, 1972

19. BUCKLEY,R.H., J.B.YOUNGER, G.W.BRUMLEY : Evaluation of serum immunoglobulin concentrations in the perinatal period by use of a standardized method of measurement. J.Pediat.75:1143, 1969

20. CHAYVIALLE,J.A.P. and P.C.GANGULI : Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein in human plasma. Lancet 1:1355, 1973

21. CORRODI,U. and W.H.HITZIG : Die pränatale Entwicklung der Immunglobuline. Mschr.Kinderheilk. 121:1, 1973

22. DANCIS,J., J.LIND, M.ORATZ, J.SMOLENS and P.VERA : Placenta transfer of proteins in human gestation. Amer.J.Obst. and Gynec. 82:167, 1961

23. DOMMERGUES,J.P. et al : Prolonged synthesis of alpha-fetoprotein in two brothers with congenital tyrosinosis. Arch.Fr.Pediat.29:737, 1972

24. DREYFUS-BRISAC,C., J.FLESCHER and E.PLASSART : L'électroencéphalogramme. Critère d'âge conceptionnel du nouveau-né à terme et prématuré. Biol.Neonate 4:154, 1962

25. ENGELHARDT,N.V., V.S.POLTORANINA and A.K.YAZOVA : Localization of alpha-fetoprotein in transplantable murine teratocarcinomas. Int.J.Canc, 11:448, 1973

26. GITLIN,D., J.KUMATE, J.URRUSTI and C.MORALES : Selective and directional transfer of 7 S gamma$_2$-globulin across the human placenta. Nature 203:86, 1964

27. GITLIN,D. and M.BOESMAN : Sites of serum alpha fetoprotein synthesis in the human an in the rat. J.Clin.Invest. 46:1010, 1967

28. GITLIN,D. and C. KOCH : On the mechanism of maternofetal transfer of human albumin and gamma G - globulin in the mouse. J.Clin.Invest.47:1204, 1968

29. GITLIN,D. and M.BOESMAN : Serum alphafetoprotein, albumin and gamma G- globulin in the human conceptus. J.Clin.Invest. 45:1826, 1966

30. GITLIN,D. and A.BIASUCCI : Development of γ G, γ A, γ M, β_{1C}/ β_{1A}, C'1 esterase inhibitor, γ ceruloplasmin, transferrin, hemopexin, hapatoglobin, fibrinogen, plasminogen, alpha$_1$-antitrypsin, orosomucoid, β - lipoprotein, α_2-macroglobulin and prealbumin in the human conceptus. J.Clin.Invest. 48:1433, 1969

31. GITLIN,D. : Sites of alpha-fetoprotein synthesis. N.Engl.J.Med.285:1436, 1971

32. HAWORTH,J.C., M.NORRIS, L.DILLING : A Study of the immunoglobulins in premature infants. Arch.Dis.Childh. 40:243, 1965

33. HIRVONEN,T. T.ROSSI and P.TOIVANEN : Cord IgG and duration of labour. Lancet 1:315, 1969

34. HULL,E.W., P.P.CARBONE, C.G.MOERTEL and G.T.O'CONOR : Serum Alpha fetoprotein in the U.S.A. Lancet, 1:779, 1970

35. HOBB,J.R. and J.A.DAVIS : Serum G-Globulin livels and gestational age in premature babies. Lancet, 1:757, 1967

36. JOHANSSON,S.G.O., C.F.HÖGMANN, J.KILLANDER : Quantitative immunglobulin determination. Comparison of two methods. Estimation normal lavels and levels in persons lacking IgA and IgD. Acta.path.micorbio.scand. 74: 519, 1968

37. KANG,K.Y. et al : Alpha-fetoprotein in ill infants. N.Engl.J.Med. 287:48, 1972

38. KANG,K.Y. et al : Fetoprotein in infantile desease. Clin.Chim.Acta. 42:175, Nov. 1972

39. KARLSSON,B.W., C.G.BERGSTRAND, H.EKELUND and T.LINDBERG : Postnatal changes of alpha-fetoprotein, albumin and total protein in human serum. Acta.Paediat.Scand. 61:133, 1972

40. KITHIER, K., J.HOUŠTEK, J.MASOPUST and J. RADL : Occurrence of a specific foetal protein in a primary liver carcinoma. Nature 212:414, 1966

41. KOHLER,P.F., R.S.FARR : Elevation of cord over maternal IgG immunoglobulin: Evidence for an active pladental IgG transport. Nature 210:1070, 1966

42. KOZOWER, M., K.A.FAWAZ, H.M.MILLER et al : Positive alpha-fetoglobulin in a case of gastric carcinoma. N.Engl.J Med. 285:1059, 1971

43. LARDINOIS,R., D.ANAGNOSTAKIS and M.ORITZ : Alpha$_1$-fetoprotein, an index for maturation. Europ.Soc.Pediat.Res.Stockholm, August 25-29, 1970

44. LORBER,J. et al : Alpha-fetoprotein in antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. Lancet 1:1187, 1973

45. MANCINI,G., P.O.CARBONOVA and J.F.HEREMANS : Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Int.J.Innumochem. 2:235, 1965

46. MASOPUST,J. K.KITHIER, J.RADL, J.KOUTECKY and L.KOTAL : Occurence of fetoprotein in patients with neoplasms and non- neoplastie diseases. Int.J.Cancer. 3:364, 1968

47. MAWAS,C. : Influence of age on alpha-fetoprotein incidence. Lancet 1:1292, 1970

48. NORGAARD,B.P., J.G.KLEBE and N.GRUNNET : Cabonie anhydrase activity in cord blood from infants of diabetic and non- diabetic mothers. Bio.Neonate, 19:389, 1971

49. NORGAARD,B.P. : Alpha$_1$ fetoprotein concentration in cord serum as a parameter for gestational age. Acta.Paediat.Scand. 62:167,1973

50. NORTON,P.M., H.KUNZ and E.L.PRATT : Electrophoretic analysis of serum proteins in premature infants. Pediatries 10:527, 1952

51. PAPADOTOS,C., G.PAPAEVANGELO, D.ALEXION and J.MENDRIS : Immunoglobulin levels and gestational age. Biol.Neonate. 14:365, 1969

52. PAYENE,R.B. : Cord IgG and duration of labour. Lancet 1:372, 1969

53. PEDERSEN,K. : Fetuin, a new globulin isolated from serum. Nature 154:575, 1944

54. O'CONOR,G.T., Y.S.TATARINOV, G.T.ABELEV and J.URIEL : A collaborative study for the evaluation of a serologie test for primary liver cencer. Cancer 25:1091, 1970

55. ROBINSON,R.J. : Assesment of gestational age by neurological examination. Arch.dis.Childh.41:437, 1966

56. ROTHBERG,R.M. : Immunoglobulin and specific antibody synthesis during the first weeks of life of premature infants. J.Pediat.75:391, 1969

57. ROWE,D.S., I.A.MC GREGOR, S.J.SMITH, P.HALL and K.WILLIAMS : Plasma immunoglobulin concentrations in a West African (Gambian) community and in a group of healthy British adults. Clin.exp.Immunol.3:63, 1968

58. RUO-SLAHTI,E., M.SEPPÄLÄ : Studies of carcino - fetal proteins: I Physical and chemical properties of human alpha-fetoprotein. Int.J.Cancer, 7:218, 1971

59. RUOSLATHI,E.et al : Study of carcina - fetal protein: II Biochemical comparison of alpha fetoprotein from human fetuses and patients with hepatocellular cancer. Int.J.Cancer. 8:283, 1971

60. RUOSLATHI,E. and SEPPÄLÄ,M. : Studies of carcino-fetal proteins: III Development of a radioimmunoassay for alpha$_1$-fetoprotein. Demonstration of alpha-fetoprotein in serum of healthy human adults. Int.J.Cancer. 8:344, 1971

61. SAWYER,M.K., M.L.FORMEN, L.S.KUPLIC and E.R.STIEHM : Developmental aspects of the human complement system. Biol.Neonate. 19:148, 1971

62. SCHULTZ,F.J., R.MICHAELIS, D.LINKE and R.NOLTE : Motor nerve conduction velocity in term, preterm and small-for-dates newborn infants. Pediatries. 42:17, 1968

63. SEPPÄLÄ,M. and E.RUOSLATHI : Radioimmunoassay of maternal serum alpha-fetoprotein during pregnancy and delivery. Am.J.Obset.Gynecol. 112:208, 1972

64. SEPPÄLÄ,M. and E.RUOSLATHI : Alpha-fetoprotein in normal and pregnancy sera. Lancet, 1:375, 1972

65. SEPPÄLÄ,M. and E.RUOSLATHI : Alpha-fetoprotein in amniotic fluid: an index of gestational age. Am.J.Obstet.Gynecol. 114:595, 1972

66. SMITH,J.B. : Occurence of alpha-fetoprotein in acute viral hepatitis. Int.J.Cancer. 8:421, 1971

67. SPRAGINS,J.et al: Fetoprotein from Esophageal Squamous cell carcinoma. Ann.Inter.Med. 77:323, 1972

68. STÜCK,B. u. W.BUSCH : Quantitative Bestimmung der Immunglobuline im Nabelschnurblut von Neugeborenen. Wiss.Zschr.Friedrich-Schiller-Univ. Jena,Math.-Nat.R. 21 Jg. 811, 1972

69. TATARINOV,Y.S. : Content of embryo specific alpha-globulin in the blood serum of human foetus, newborn and adult man in primary cancer of the liver. Vop.Med.Khim. 11:20, 1965

70. WALMANN,T.A., K.R.MCINTIRE : Serum alpha-fetoprotein in ataxia-telangiectasia. Lancet. 2:1112, 1972

71. URIEL,J., B. DE NECHAUD, M.STANISLAWSKI-BIRENCWAJG, R.MASSEYEF, L.LEBLANC, C.QUENUM, F.LOISILLIER, P.GRABER : Le diagnostic du cancer primaire du foie par des méthodes immunologiques. Presse Med. 76:1415, 1968

72. URIEL,J. B.DE NECHAUD u. M.DUPIERS : Estrogen- binding properties of rat, mouse and man fetospecifia serum proteins. Demonstration by immuno - autoradiographic methods. Biochem.biophys.Res.Commun. 46, 1175, 1972

73. USHER,R., F.MC LEAN and K.E.SCOTT : Judgement of fetal age. II clinical significance of gestational age and an objective method for its assessment. Pediat.Clin.N.Amer. 13:835, 1966

74. USHER,R. and F. MC LEAN : Intrauterine growth of live born caucasian infants at sea level: Standards obtained from measurements in 7 dimensions of infant born between 25 and 44 weeks of gestation. J.Pediat. 74:901, 1969

75. VAN FURTH, R., H.R.E.SCHUIT and W.HIJMANS : The immunological development of the human fetus. J. Exper.Med. 122:1173, 1965

76. VAN FURTH,R., M.ADINOLFI : In vitro synthesis of the foetal alpha$_1$-Globulin in Man. Nature. 222:1296, 1969

77. YEUNG,C.Y. and J.R. HOBBS : Serum gamma G-Globulin levels in normal, premature, post-mature and small-for-dates newborn babies. Lancet. 1:1167, 1968

Lebenslauf

Am 26. August 1941 wurde ich, Chirasri Vajaradul, geb. Netragama als letztes Kind (von 6 Kindern) des Juristen Pra Nitithamprakorn (Nititham Netragama) und seiner Ehefrau Pensri Netragama in Bangkok/Thailand geboren.

Ich besuchte die Mädchenschule "Rachinie Bon", wo ich das Abitur im März 1959 bestand. Nach zweijährigem Besuch des Vorphysikums an der Chulalongkorn-Universität, studierte ich von 1961 bis 1965 Medizin an der Mahidol-Universität in Bangkok. Im Winter 1965 legte ich die Staatsprüfung ab und erhielt den akademischen Grad M.D.

Zunächst arbeitete ich ein Jahr lang (1965-1966) als Medizinalassistentin (rotating Internship) am Siriraj Universitätskrankenhaus.

In dem Zeitraum von 1966 bis 1967 habe ich außerdem "the Graduate Diploma in Clinical Science" (Paediatries) erworben.

Nach zweijähriger Residenzschaft in der Abteilung für Kinderheilkunde wurde ich als wissenschaftliche Assistentin und Lehrkraft staatlich angestellt.

Im Juni 1972 bekam ich das D.A.A.D.-Stipendium für die weitere Ausbildung bei Herrn Prof. Dr. Stück im Kaiserin Augusta-Victoria-Haus, Universitäts-Kinderklinik und -Poliklinik.

Herrn Prof. Dr. med. Burghard Stück möchte ich vielmals für die Überlassung des Themas, für die vielfachen Hinweise und die Möglichkeit der Diskussion danken.

Herrn Prof. Dr. med. Hartmut Hoffbauer danke ich für die Genehmigung der Nabelblutabnahme in der Universitäts-Frauenklinik.

Herrn Prof. Dr. Günter Fuchs danke ich für seine Beratung bei den statistischen Berechnungen.

Fräulein Frauke Oberbeck danke ich für die Mitarbeit bei den Laborarbeiten.

Fräulein Hanna Groth danke ich für ihre Hilfe bei der Korrektur der sprachlichen Formulierung.

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3 12 88 85 - 3 13 81 98